

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑲ Numéro de dépôt: 89402002.3

⑥ Int. Cl.⁵: **C 07 D 239/48**
A 61 K 7/06

⑳ Date de dépôt: 12.07.89

③① Priorité: 01.08.88 LU 87308
 ④③ Date de publication de la demande:
 28.02.90 Bulletin 90/09
 ⑥④ Etats contractants désignés:
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

⑦① Demandeur: L'OREAL
 14, Rue Royale
 F-75008 Paris (FR)

⑦② Inventeur: Hocquaux, Michel
 70, Rue du Rendez-vous
 F-75012 Paris (FR)

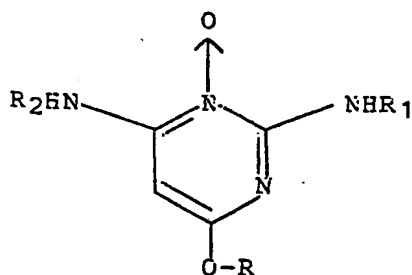
Dumats, Jacqueline
 13, Avenue A. Croizat
 F-93420 Villepinte (FR)

Gaetani, Quintino
 64, Avenue Hoche
 F-93270 Sevrans (FR)

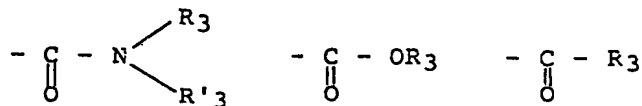
⑦③ Mandataire: Casalonga, Alain et al
 BUREAU D.A. CASALONGA - JOSSE Morassistrasse 8
 D-8000 München 5 (DE)

⑤④ Nouveaux dérivés de diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 et leur utilisation pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux.

⑤⑦ Les composés répondent à la formule :



(I)



avec R₃ = H ou R₃
 dans laquelle R₃ désigne alkyle, alcényle, cycloalkyle; R₃ peut également désigner un radical aryle ou aralkyle
 R désigne alkyle, alcényle, cycloalkyle pouvant porter une insaturation ou alkyle portant un noyau aromatique ou hétérocyclique.

dans laquelle :
 R₁ et R₂ désignent, hydrogène ou les groupes de formule :

Description

Nouveaux dérivés de diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 et leur utilisation pour le traitement et la prévention de la chute des cheveux.

La présente invention est relative à de nouveaux dérivés de pyrimidine oxyde-3, à leur préparation et à des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques destinées notamment à être utilisées en application topique dans le traitement et la prévention de la chute des cheveux.

On connaît déjà, dans l'état de la technique, le pipéridino-6 diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 ou "Minoxidil" pour ses propriétés d'agent anti-hypertenseur, mais également pour son utilisation dans le traitement de la chute des cheveux, de la pelade, de la dermatite desquamante, de l'alopecie, etc.

La demanderesse vient de découvrir de nouveaux produits, dérivés de la pyrimidine oxyde-3, substitués en position 6.

Elle a découvert que ces produits étaient particulièrement efficaces pour la repousse des cheveux, en particulier pour induire et stimuler la croissance des cheveux et freiner leur chute et pouvaient être utilisés, notamment, dans le traitement des maladies du cuir chevelu, telles que la pelade, la dermatite desquamante, l'alopecie.

Ces composés présentent, par ailleurs, une activité antihypertensive sensiblement plus faible que celle du Minoxidil.

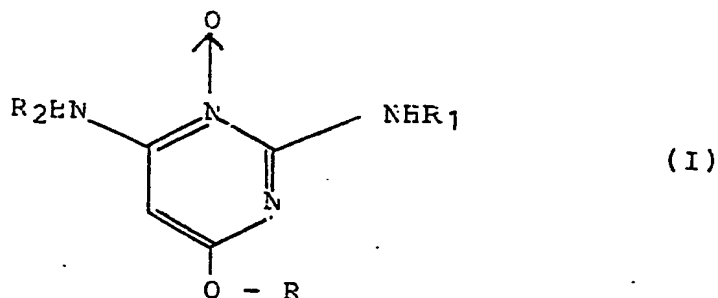
L'invention a donc pour objet de nouveaux dérivés de pyrimidine oxyde-3 substitués en position 6.

Un autre objet de l'invention est constitué par leur procédé de préparation.

L'invention concerne également des compositions cosmétiques et/ou pharmaceutiques mettant en oeuvre ces composés.

D'autres objets de l'invention apparaîtront à la lecture de la description et des exemples qui suivent.

Les composés conformes à l'invention sont essentiellement caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule:

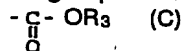


dans laquelle :

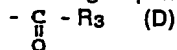
R₁ et R₂ désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un groupement carbamoyle de formule :



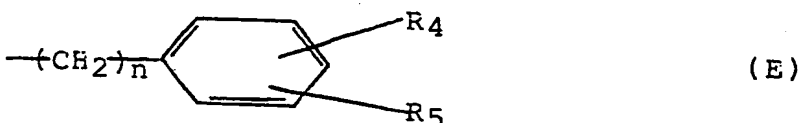
un groupement alcoxycarbonyle de formule :



ou un groupement acyle de formule :



dans lesquels R₃ désigne un radical alkyle linéaire ou ramifié en C₁-C₁₈, un groupement alcényle en C₂-C₁₈, un groupement cycloalkyle en C₅-C₈; R₃ peut également désigner un radical aryle ou aralkyle répondant à la formule :



dans laquelle :

n est un nombre entier pouvant varier entre 0 et 4;

R₄ et/ou R₅, indépendamment l'un de l'autre, désignent hydrogène, un groupement alkyle inférieur en C₁-C₆, un groupement hydroxyle, alcoxy en C₁-C₆, un atome d'halogène ou un groupement CF₃;

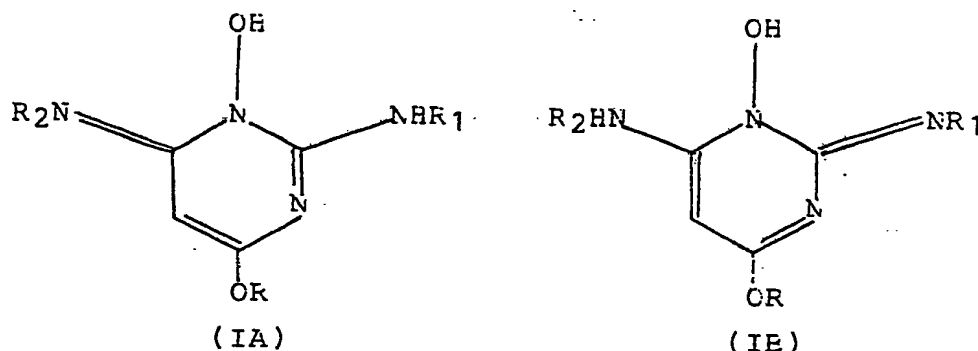
R désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₈, alcényle en C₂-C₁₈, un radical cycloalkyle en C₄-C₆ pouvant porter une insaturation ou un radical alkyle en C₁-C₆ portant un noyau aromatique ou hétérocyclique, tel que la pyridine.

Les composés plus particulièrement préférés, conformes à l'invention, sont les composés dans lesquels le groupement alkyle désigne, à défaut d'indication contraire, un groupement ayant 2 à 12 atomes de carbone, le noyau aromatique désigne de préférence phényle.

Les composés particulièrement préférés, définis ci-dessus, sont ceux dans lesquels R est choisi parmi les groupements méthyle, éthyle, butyle, isobutyle, n-hexyle, n-octyle, n-décyle, lauryle, n-héxényl-5, éthyl-2 hexyle, undécényl-10, cyclohexyle, phénéthyle ou benzyle.

Les composés particulièrement préférés de l'invention sont constitués par le diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 éthyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 méthoxy-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 n-hexyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 n-octyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 n-dodécyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 (éthyl-2 hexyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 (n-héxényl-5 oxy)-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 (undécényl-10 oxy)-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 (phényl-2 éthyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 (trifluoro-2 éthyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3, l'amino-2 acétamido-4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le diacétamido-2,4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le di(méthoxycarbonyl amino)-2,4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le di(benzyl oxycarbonylamino)-2,4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, la N(amino-2 oxyde-3 butyloxy-6 pyrimidinyl-4)N'-diméthyl urée.

Les composés conformes à l'invention peuvent également exister sous leur forme tautomère, répondant aux formules (IA) et (IB) suivantes :



Ces formes tautomères (I), (IA) et (IB) peuvent être présentes dans des proportions variables et l'une peut être prépondérante par rapport aux autres.

Les composés conformes à l'invention pour lesquels R₁ et R₂ désignent hydrogène sont préparés en partant du diamino-2,4(dichloro-2,4 phénoxy)-6 pyrimidine oxyde-3 ou du diamino-2,4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3 que l'on fait réagir avec un alcoolate de formule RO^Y ou R a la spécification indiquée ci-dessus et Y est un cation alcalin tel que le sodium, le potassium, le lithium.

Les composés pour lesquels R₁ et R₂ sont des groupements carbamoyle, alcoxycarbonyle ou acyle, sont obtenus à partir des dérivés diamino-2,4 alcoxy-6 pyrimidine oxyde-3 correspondants dont la préparation est décrite ci-après.

L'obtention de dérivés pour lesquels R₁ et R₂ sont des groupements carbamoyle, est généralement réalisée en faisant réagir un chlorure de carbamoyle sur le dérivé diamino-2,4 alcoxy-6 pyrimidine oxyde-3 correspondant dans un solvant polaire, tel que le diméthylsulfoxyde, à une température comprise entre 0 et 100°C et plus particulièrement entre 20 et 70°C.

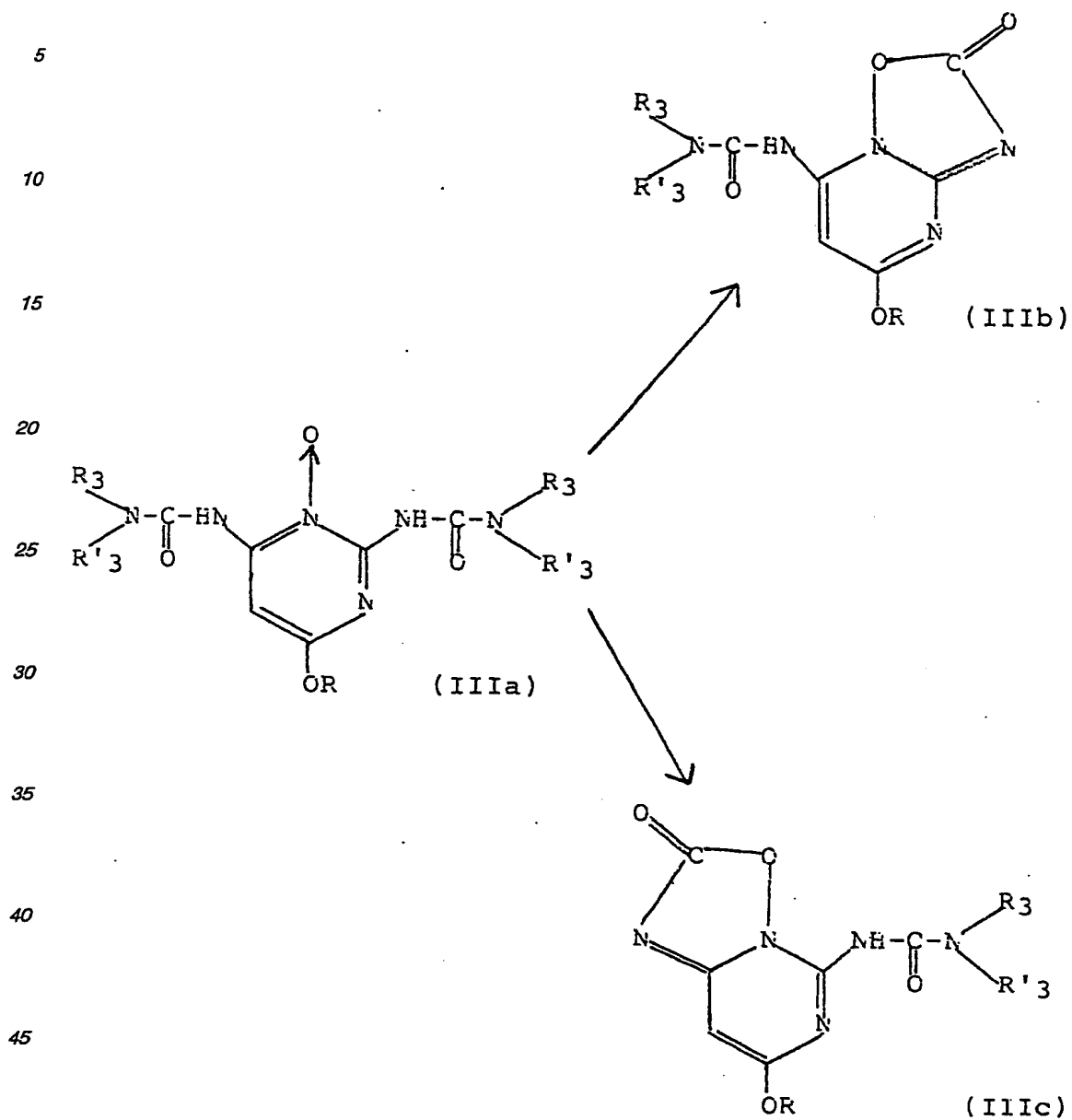
L'obtention de dérivés pour lesquels R₁ et R₂ sont des groupements alcoxycarbonyle, est généralement réalisée par l'action d'un excès d'ester chloroformique sur le dérivé diamino-2,4 alcoxy-6 pyrimidine oxyde-3 correspondant en opérant dans un solvant polaire aprotique, tel que le dichlorométhane en présence d'une amine tertiaire, telle que la triéthylamine ou la pyridine, à une température comprise entre 0 et 50°C.

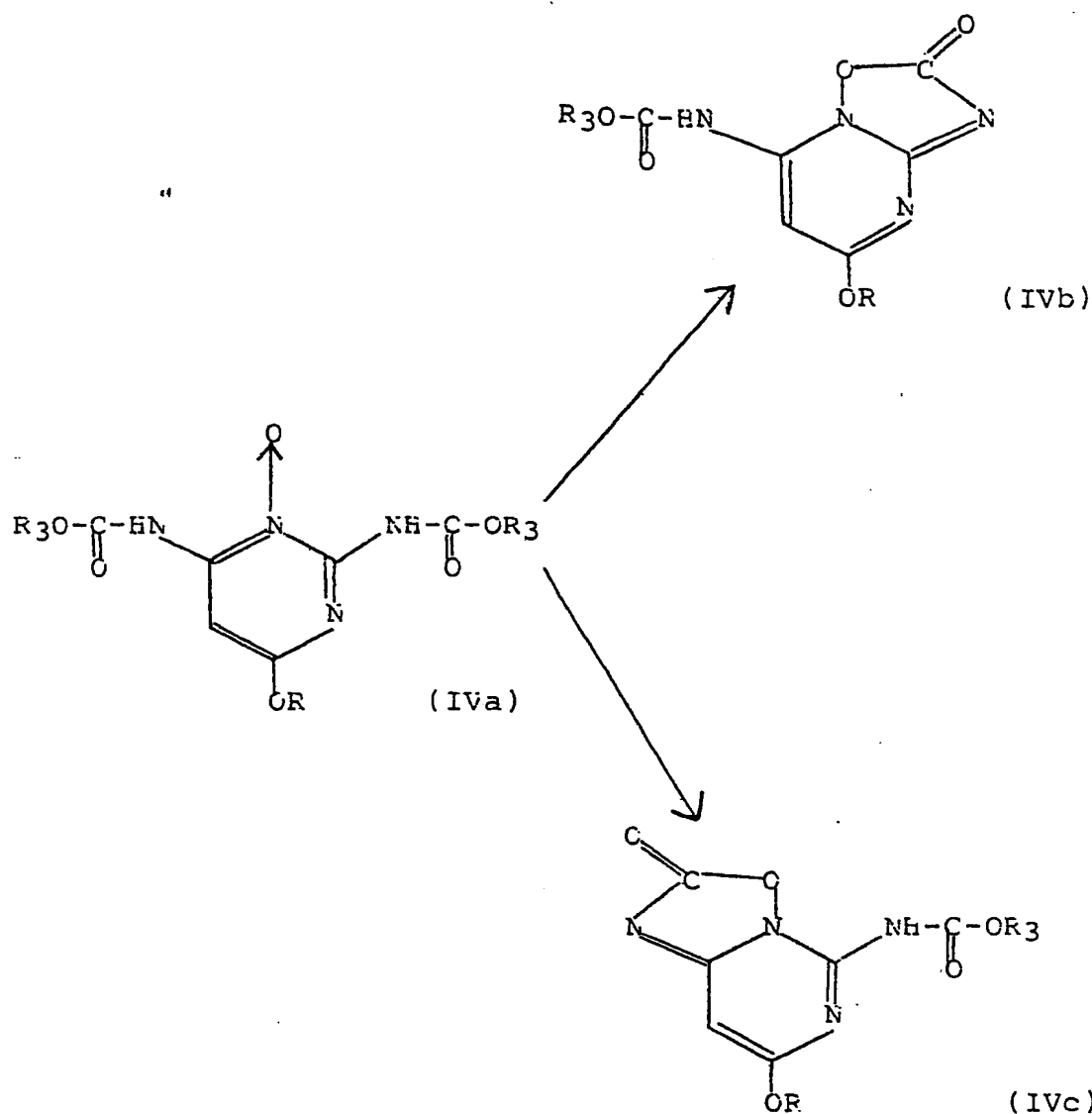
L'obtention de dérivés pour lesquels R₁ et R₂ sont des groupements acyle, est généralement réalisée en faisant réagir un chlorure d'acide ou un anhydride sur le dérivé diamino-2,4 alcoxy-6 pyrimidine oxyde-3 correspondant dans un solvant polaire aprotique comme le dichlorométhane, en présence d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la pyridine, à une température comprise entre 0 et 50°C.

Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation de certains dérivés de diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 en tant qu'intermédiaires pour la préparation de dérivés d'oxadiazolopyrimidines par une réaction de cyclisation-élimination.

En effet, en partant des dérivés de pyrimidine mono- ou dicarbamate (où R₁ et R₂ ont la signification (C) définie précédemment), ou bien de pyrimidine mono-ou diuréido (où R₁ et R₂ ont la signification (B) définie

ci-dessus), on peut obtenir des oxadiazolo-pyrimidines suivant le schéma réactionnel suivant :



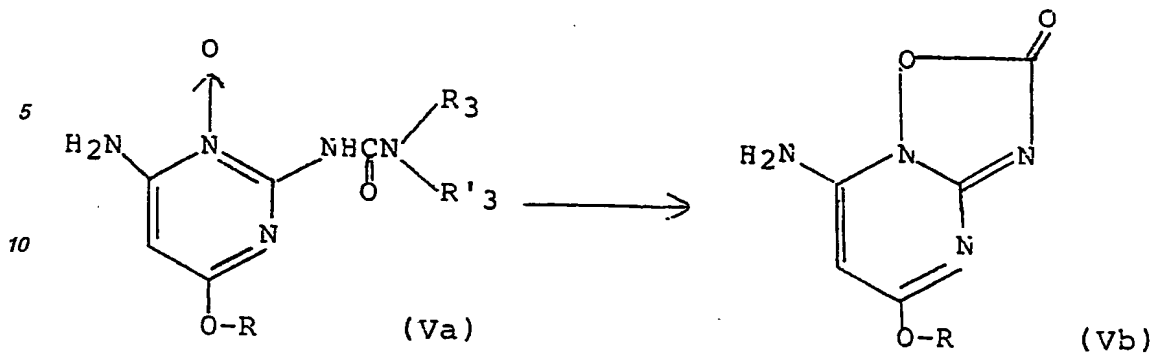


où R, R₃, et R'₃ ont les significations définies précédemment.

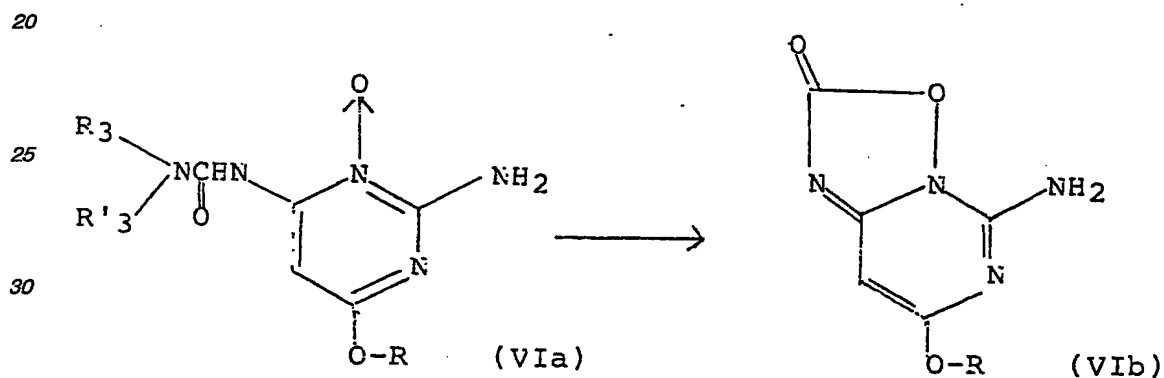
La durée (IIa) est portée, pendant quelques heures, à une température comprise entre 50 et 120°C dans un solvant organique, tel que le toluène et conduit à l'oxadiazolopyrimidine de structure (IIIb).

En cyclisant, par exemple, un composé de formule (IVa) ci-dessus, on obtient finalement une oxadiazolopyrimidine de formule (IVb). Cette réaction connue est réalisée en chauffant un composé de formule (IVa) à une température d'environ 50 à 200°C, de préférence d'environ 100 à 150°C. La réaction peut être effectuée en l'absence ou en présence d'un solvant ou d'un mélange de solvants. Si la réaction est effectuée dans un solvant ou un mélange de solvants, on pourra utiliser en particulier des hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène ou le xylène, des hydrocarbures chlorés comme le chloroforme, des alcools comme le butanol ou l'isobutanol, des éthers comme l'éther butylique, le dioxanne ou l'éther diméthylque du diéthylèneglycol, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, et les solvants analogues ou leurs mélanges.

Les oxadiazolopyrimidines de formules (IIIb) et (IVb) peuvent être converties de manière connue en soi, en sels acceptables pour l'usage pharmaceutique à l'aide de bases minérales ou organiques.



A partir de l'urée de formule (Va), on obtient, d'une manière quantitative, le composé de formule (Vb) conforme à l'invention, en portant l'urée (Va) à une température comprise entre 40 et 100°C, pendant quelques heures, dans un solvant organique, tel que le toluène.



La forme isomère de structure (VIb), conforme à l'invention, est obtenue en portant l'urée de formule (VIa) dans un solvant organique, tel que le toluène ou le xylène, à une température supérieure à 100°C, pendant quelques heures.

A partir des composés de formule (I), on peut préparer leurs sels d'addition d'acides cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables, tels que les sels des acides sulfurique, chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, acétique, benzoïque, salicylique, glycolique, succinique, nicotinique, tartrique, maléique, pamoïque, méthane sulfonique, picrique, lactique, etc.

Les composés conformes à l'invention peuvent être utilisés dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, notamment dans les applications topiques, et plus particulièrement dans le traitement ou la prévention de la chute des cheveux, et plus particulièrement de la pelade, de l'alopécie, ainsi que des dermatites desquamantes.

Ces compositions sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles contiennent dans un milieu physiologiquement acceptable, approprié pour une application topique, au moins un composé répondant à la formule (I) ou un de ses sels.

Ces compositions peuvent comporter à titre de milieu physiologiquement acceptable, tout milieu approprié pour l'application topique, soit en cosmétique, soit en pharmacie, et qui soit compatible avec la substance active.

Les composés conformes à l'invention peuvent se trouver dans ce milieu, soit à l'état dissous, soit à l'état dispersé, notamment sous forme micronisée.

Les compositions destinées à être utilisées en pharmacie se présentent sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion ou d'émulsion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension. Elles peuvent être, soit anhydres, soit aqueuses, selon l'indication clinique.

Les composés sont présents dans ces compositions pharmaceutiques à des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids, et en particulier comprises entre 0,2 et 5% en poids.

Les compositions cosmétiques sont notamment destinées à être utilisées sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et contiennent, dans un support physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) ou l'un de ses sels.

La concentration des composés de formule (I) dans ces compositions est, de préférence, comprise entre 0,01 et 7,5% en poids et en particulier entre 0,05 et 5% en poids.

Les compositions conformes à l'invention peuvent contenir différents additifs habituellement utilisés en

cosmétique ou en pharmacie et en particulier des substances actives, telles que des agents hydratants comme la thiamorpholine et ses dérivés ou l'urée; des agents antiséborrhéiques tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzylcystéamine et leurs dérivés; la thioxolone.

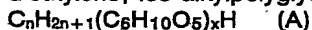
Les composés conformes à l'invention peuvent être associés à des composés améliorant encore leur activité sur la repousse et/ou sur le freinage de la chute des cheveux, tels que plus particulièrement les composés suivants :

- les esters d'acide nicotinique, dont plus particulièrement les nicotinates d'alkyle en C₁-C₈ et notamment le nicotinate de méthyle;
- les agents anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens bien connus dans l'état de la technique et en particulier l'hydrocortisone, ses sels et ses dérivés, l'acide niflumique, etc;
- les rétinoïdes et plus particulièrement l'acide t-trans rétinoïque appelé encore trétinoïne, l'isotrétinoïne, le rétinol ou vitamine A et ses dérivés, tels que l'acétate, le palmitate ou le propionate, le motrétinide, l'étrétinate, le t-trans rétinoate de zinc;
- les agents antibactériens choisis plus particulièrement parmi les macrolides, les pyranosides et les tétracyclines et notamment l'érythromycine;
- les agents antagonistes de calcium, tels que plus particulièrement la cinnarizine et le diltiazem;
- des hormones, telles que l'estriol ou des analogues ou la thyroxine et ses sels;
- des agents antiandrogènes, tels que l'oxendolone, la spironolactone, le diéthylstilbestrol;
- des capteurs de radicaux OH, tels que le diméthylsulfoxyde.

On peut également associer avec les composés de l'invention, éventuellement en mélange avec les autres, des composés tels que le diazoxyde correspondant au méthyl-3 chloro-7 2H benzothiadiazine 1,2,4-dioxyde-1,1; la spiroxasone ou 7-(acétylthio)-4',5'-dihydrospiro [androst 4-ène-17,2'-(3'H)furan]-3 one; des phospholipides, tels que la lécithine; les acides linoléique et linolénique; l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans le brevet français 2 581 542, et plus particulièrement les dérivés d'acide salicylique porteurs d'un groupement alcanoylé ayant 2 à 12 atomes de carbone en position 5 du cycle benzénique; des acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques et leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants; l'anthraline ou le trihydroxy-1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, acides elcosatétraynoïque et elcosatriynoïque, leurs esters et amides.

Les composés conformes à l'invention peuvent également être associés à des agents tensio-actifs dont plus particulièrement ceux choisis parmi les agents tensio-actifs non ioniques et amphotères.

Parmi les tensio-actifs non ioniques, on citera notamment les polyhydroxypropyléthers décrits dans les brevets français n° 1 477 048; 2 091 516; 2 169 787; 2 328 763; 2 574 786; les alkyl(C₈-C₉) phénols oxyéthylénés comportant de 1 à 100 moles d'oxyde d'éthylène et de préférence 5 à 35 moles d'oxyde d'éthylène; les alkylpolyglycosides de formule :



dans laquelle n varie de 8 à 15 inclus et x de 1 à 10 inclus.

Parmi les agents tensio-actifs amphotères, on citera plus particulièrement les amphocarboxylglycinates et les amphocarboxypropionates définis dans le dictionnaire CTFA, 3ème édition, 1982, et vendus, notamment, sous la dénomination MIRANOD® par la Société MIRANOL.

Les composés, selon l'invention, peuvent être introduits dans des supports qui améliorent encore l'activité au niveau de la repousse, en présentant à la fois des propriétés avantageuses sur le plan cosmétique, telles que des mélanges volatils ternaires d'alkyléther d'alkylèneglycol ou de dialkylèneglycol (alkyle et alkylène de préférence en C₁ à C₄), d'alcool éthylique et d'eau, le solvant glycolique désignant plus particulièrement le monoéthyléther de l'éthylène glycol, le monométhyléther du propylèneglycol, le monoéthyléther du diéthylèneglycol.

Les composés conformes à l'invention peuvent également être introduits dans des supports gélifiés ou épaissis, tels que des supports essentiellement aqueux gélifiés par des hétérobiopolysaccharides, tels que la gomme de xanthane ou les dérivés de cellulose, des supports hydroalcooliques gélifiés par des polyhydroxyéthylacrylate ou méthacrylate ou des supports essentiellement aqueux épaissis, en particulier par des acides polyacryliques réticulés par un agent polyfonctionnel, tel que les Carbopol vendus par la Société GOODRICH.

Ces compositions peuvent également contenir des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents antioxydants tels que l'α-tocophérol, le butylhydroxyanisole, le butylhydroxytoluène.

Le milieu physiologiquement acceptable peut être constitué par de l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant ou un mélange de solvants, les solvants étant choisis parmi les solvants organiques acceptables sur le plan cosmétique ou pharmaceutique et choisis plus particulièrement parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, comme l'alcool éthylique, l'alcool isopropylique, l'alcool tertibutylique, les alkylèneglycols, les alkyléthers d'alkylèneglycol et de dialkylèneglycol, tels que le monoéthyléther d'éthylèneglycol, le monométhyléther de propylèneglycol, le monoéthyléther de diéthylèneglycol. Les solvants, lorsqu'ils sont présents, le sont dans des proportions comprises entre 1 et 80% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les milieux physiologiquement acceptables peuvent être épaissis à l'aide d'agents épaississants habituellement utilisés en cosmétique ou pharmacie, et on peut plus particulièrement citer les hétérobiopolysaccharides tels que la gomme de xanthane, les sclérogucanes, les dérivés de cellulose comme les éthers de cellulose, les polymères acryliques, réticulés ou non.

Les épaississants sont présents de préférence dans des proportions comprises entre 0,1 et 5% en poids et en particulier entre 0,4 et 3% en poids par rapport au poids total de la composition.

L'invention a également pour objet un procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, consistant à leur appliquer au moins une composition telle que définie ci-dessus, en vue d'améliorer l'esthétique de la chevelure.

Un autre objet de l'invention est constitué par l'utilisation de la composition définie ci-dessus, pour la préparation d'un médicament ayant pour effet d'induire ou de stimuler la croissance des cheveux et de freiner leur chute.

Le traitement consiste principalement à appliquer sur les zones alopéciques du cuir chevelu d'un individu, la composition telle que définie ci-dessus.

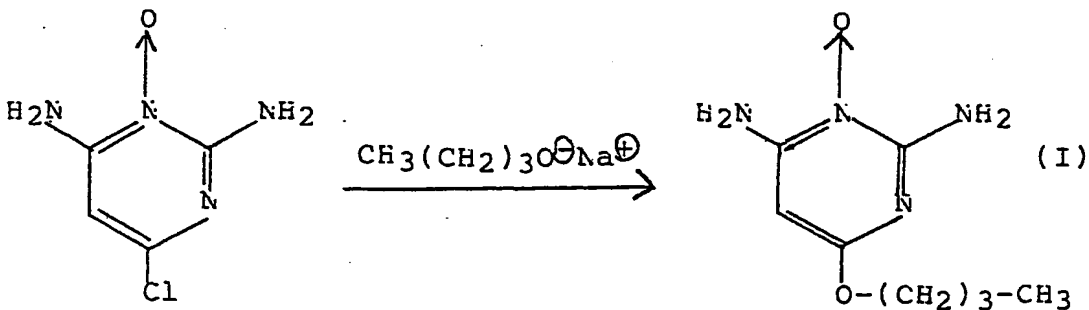
Le mode d'application préféré consiste à appliquer 1 à 2 g de la composition sur la zone alopécique, à une fréquence de une à deux applications par jour, pendant 1 à 7 jours par semaine et ceci pendant une durée de 1 à 6 mois.

Les compositions peuvent notamment être utilisées dans le traitement de la pelade, de la chute des cheveux, de la dermatite desquamante.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer l'invention sans pour autant présenter un caractère limitatif.

EXEMPLE 1

Diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3



Le composé (I) est obtenu par réaction du n-butyrate de sodium sur le diamino-2,4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3.

Mode opératoire

4 g de sodium sont dissous à 80° C dans 150 ml de n-butanol séché. Après addition de 20 g de diamino-2,4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3, le mélange réactionnel est maintenu 24 heures à reflux.

Après addition de 500 cm³ de dichlorométhane, l'insoluble formé est filtré. On récupère la phase organique, on évapore et on reprend la substance dans 500 cm³ de CH₂Cl₂, on lave par une solution aqueuse saturée en NaCl, on sèche sur Na₂SO₄ et on évapore à sec.

Le précipité blanc obtenu est repris dans du CH₂Cl₂ et purifié par précipitation dans un mélange méthanol/hexane.

On obtient 3,5 g du composé (I).

Rendement : 14%.

F = 166° C.

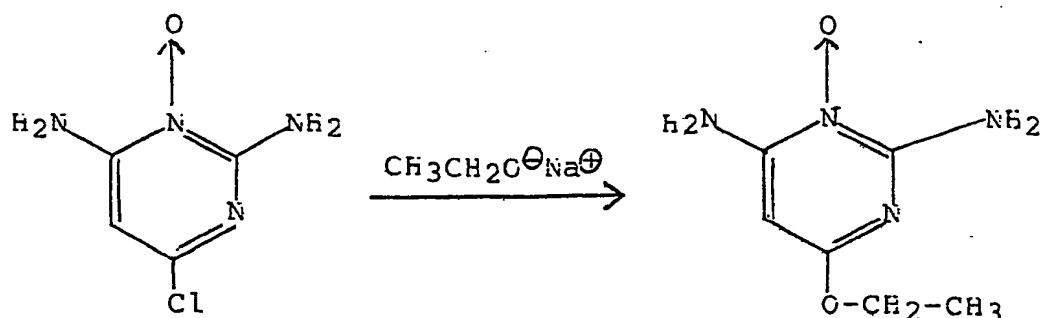
Analyse élémentaire : C₈H₁₄N₄O₂ ; PM = 198.

| | C | H | N | O |
|---------|-------|------|-------|-------|
| Calculé | 48,48 | 7,07 | 28,28 | 16,16 |
| Trouvé | 47,87 | 7,11 | 27,97 | 16,24 |

Les spectres ¹H RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

Résultats pharmacologiques

Outre son activité anti-chute et stimulatrice de la repousse des cheveux, le composé (I) présente un faible effet anti-hypertenseur sur des rats spontanément hypertendus.

EXEMPLE 2Diamino-2,4 éthyloxy-6 pyrimidine oxyde-3

On dissout 1,8 g de sodium dans 100 ml d'éthanol. On ajoute 10 g de diamino-2,4 chloro-6 pyrimidine oxyde-3. On porte le milieu réactionnel au reflux jusqu'à disparition du produit de départ et l'on chauffe à 120°C dans un autoclave pendant 7 heures. On revient à la température ambiante et on filtre l'insoluble et lave par l'éthanol.

On concentre la phase alcoolique. On ajoute de l'éthanol chlorohydrique jusqu'à pH acide. On agite puis on précipite le chlorohydrate par de l'éther anhydre. On filtre et on sèche.

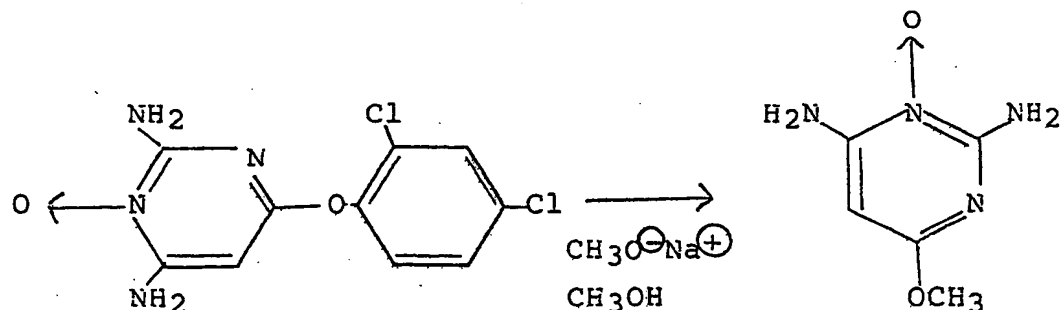
On reprend le précipité blanc dans H₂O (1 g dans 10 cm³). On amène à pH basique. On refroidit, on filtre le précipité. On lave par l'acétone, puis l'éther anhydre.

Analyse élémentaire : C₆H₁₀N₄O₂; PM = 170.

| | C | H | O | N |
|---------|-------|------|-------|-------|
| Calculé | 42,35 | 5,88 | 18,52 | 32,94 |
| Trouvé | 42,41 | 6,04 | 19,03 | 32,69 |

Les spectres RMN ¹H et ¹³C et de masse sont conformes à la structure attendue.

Point de fusion : décomposition vers 252°C.

EXEMPLE 3Diamino-2,4 méthoxy-6 pyrimidine oxyde-3

On dissout 1,8 g de sodium dans 150 ml de méthanol. On ajoute 15 g de diamino-2,4 (dichloro-2,4 phénoxy)-6 pyrimidine oxyde-3 et on porte le milieu réactionnel à reflux pendant 15 jours.

On évapore le solvant et le résidu obtenu est chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle 85/méthanol 15).

EP 0 356 271 A1

Le précipité blanc obtenu est recristallisé dans un mélange acétonitrile/méthanol.
Rendement = 20%
F = décomposition à 232°C.

5 Analyse élémentaire : $C_5H_8N_4O_2$; M = 156.

| | C | H | N | O |
|-----------|-------|------|-------|-------|
| Calculé | 38,46 | 5,13 | 35,90 | 20,51 |
| 10 Trouvé | 38,28 | 5,18 | 35,87 | 20,53 |

Les spectres 1H RMN et de masse sont conformes à la structure attendue.

15 EXEMPLE 4

Diamino-2,4 n-hexyloxy 6-pyrimidine oxyde-3

La préparation est effectuée suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 3 avec le n-hexanol.
20 Température : 120°C Temps : 20 heures
Recristallisation dans un mélange méthanol/éther
Rendement : 10%
F = 184°C.

25 Analyse élémentaire : $C_{10}H_{18}N_4O_2$; M = 226.

| | C | H | N | O |
|-----------|-------|------|-------|-------|
| Calculé | 53,10 | 7,96 | 24,78 | 14,16 |
| 30 Trouvé | 52,99 | 7,96 | 24,75 | 14,34 |

Le spectre 1H RMN est conforme à la structure.

35 EXEMPLE 5

Diamino-2,4 n-octyloxy-6 pyrimidine oxyde-3

La préparation est effectuée suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 3 avec le n-octanol.
40 Température : 110°C Temps : 17 heures
Recristallisation : méthanol
Rendement : 13,7%
F = 138-139°C.

45 Analyse élémentaire : $C_{12}H_{22}N_4O_2$; M = 254.

| | C | H | N | O |
|-----------|-------|------|-------|-------|
| Calculé | 56,69 | 8,66 | 22,05 | 12,60 |
| 50 Trouvé | 56,44 | 8,63 | 21,87 | 12,64 |

Les spectres de RMN 1H et ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

55 EXEMPLE 6

Diamino-2,4 n-dodécyloxy-6 pyrimidine oxyde-3

La préparation est effectuée suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 3 avec le dodécanol.
60 Température : 110°C Temps : 20 heures
Rendement : 25%
F = 136°C.

65

Analyse élémentaire : $C_{16}H_{30}N_4O_2$; $M = 310$.

| | C | H | N | O | |
|---------|-------|------|-------|-------|---|
| Calculé | 61,93 | 9,68 | 18,06 | 10,32 | 5 |
| Trouvé | 62,01 | 9,76 | 17,96 | 10,45 | |

Les spectres de RMN 1H et ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 7

Diamino-2,4 (éthyl-2 hexyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3

La préparation est effectuée suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 3 avec l'éthyl-2 hexanol.

Température : $130^\circ C$ Temps : 24 heures

Recristallisation : mélange dichlorométhane/méthanol

Rendement < 10%

F = $178^\circ - 180^\circ C$.

Analyse élémentaire : $C_{12}H_{22}N_4O_2$; $M = 254$.

| | C | H | N | O | |
|---------|-------|------|-------|-------|----|
| Calculé | 56,69 | 8,66 | 22,05 | 12,60 | 25 |
| Trouvé | 56,62 | 8,75 | 22,08 | 12,63 | |

Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 8

Diamino-2,4 (n-héxényl-5 oxy)-6 pyrimidine oxyde-3

La préparation est effectuée suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 3 avec l'alcool n-hexen-5 ol-1.

Température : $115^\circ C$ Temps : 20 heures

Recristallisation : méthanol

Rendement : 37%

F = $98 - 102^\circ C$.

Analyse élémentaire : $C_{10}H_{16}N_4O_2$; $M = 224$.

| | C | H | N | O | |
|---------|-------|------|-------|-------|----|
| Calculé | 53,57 | 7,14 | 25,00 | 14,28 | 45 |
| Trouvé | 53,68 | 7,15 | 25,04 | 14,40 | |

Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 9

Diamino-2,4 (undécényl-10 oxy)-6 pyrimidine oxyde-3

La préparation est effectuée suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 3 avec l'alcool undécén-10 ol-1.

Température : $110^\circ C$ Temps = 27 heures

Recristallisation : acétonitrile

Rendement : 23%

F = $131^\circ C$.

Analyse élémentaire : $C_{15}H_{26}N_4O_2$; $M = 294$.

| | C | H | N | O |
|-----------|-------|------|-------|-------|
| 5 Calculé | 61,22 | 8,84 | 19,05 | 10,88 |
| Trouvé | 61,23 | 8,86 | 18,85 | 11,14 |

Les spectres de RMN 1H , ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 10

Diamino-2,4 (phényl-2 éthyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3

La préparation est effectuée suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 1 avec l'alcool phényl-2 éthylique.

Température : $115^{\circ}-120^{\circ}C$ Temps : 11 heures

Recristallisation : méthanol

Rendement : 18%

$F = 204^{\circ}C$

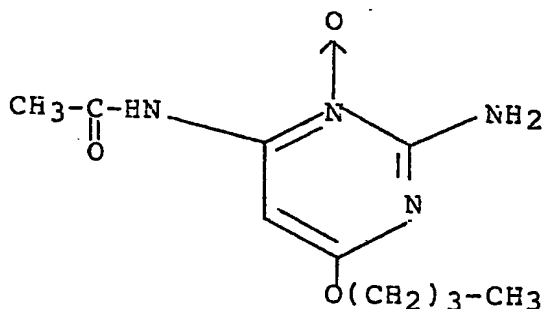
Analyse élémentaire : $C_{12}H_{14}N_4O_2$; $M = 246$.

| | C | H | N | O |
|------------|-------|------|-------|-------|
| 25 Calculé | 58,54 | 5,69 | 22,76 | 13,01 |
| Trouvé | 58,51 | 5,69 | 22,58 | 13,16 |

Les spectres de RMN ^{13}C et de masse sont conformes à la structure.

EXEMPLE 11

Amino-2 acétamido-4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3



Dans un ballon tricol de 500 ml muni d'un thermomètre, d'une agitation, d'un réfrigérant et d'une arrivée d'argon, on introduit 4,76 g de diamino-2,4 n-butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3 et 300 ml de dichlorométhane. On porte au reflux du solvant et on ajoute lentement une solution de 2,44 g d'anhydride acétique dans 30 ml de dichlorométhane.

Après 10 minutes d'introduction, on refroidit à température ambiante et on transvase en ampoule à décanter.

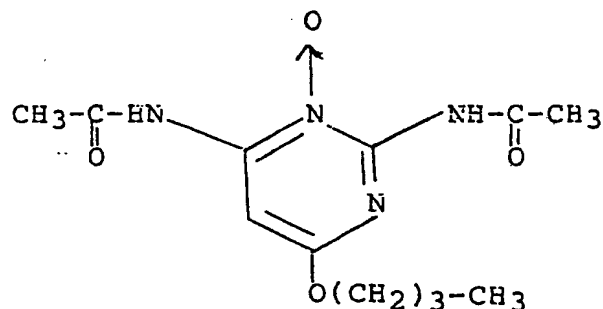
On lave la phase organique jusqu'à neutralité puis on concentre la solution sous vide.

On ajoute de l'hexane jusqu'à l'apparition d'un précipité que l'on filtre. Après dissolution dans le dichlorométhane, on le précipite une seconde fois à l'hexane. Le précipité est recristallisé dans un mélange acétone/dichlorométhane puis séché sous vide.

On obtient 2 g d'un composé fondant à $184^{\circ}C$ et conforme à la structure attendue (spectres de masse et 1H RMN).

Analyse élémentaire : $C_{10}H_{16}N_4O_3$; $M = 240$.

| | C | H | N | O | |
|---------|-------|------|-------|-------|---|
| Calculé | 50,00 | 6,66 | 23,33 | 20,00 | 5 |
| Trouvé | 50,04 | 6,72 | 23,34 | 20,11 | |

EXEMPLE 12Diacétamido-2,4 n-butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3

Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un thermomètre, d'une agitation et d'une arrivée d'argon, on introduit 2 g de diamino-2,4 n-butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, 20 ml de dichlorométhane et 5,7 ml de triéthylamine.

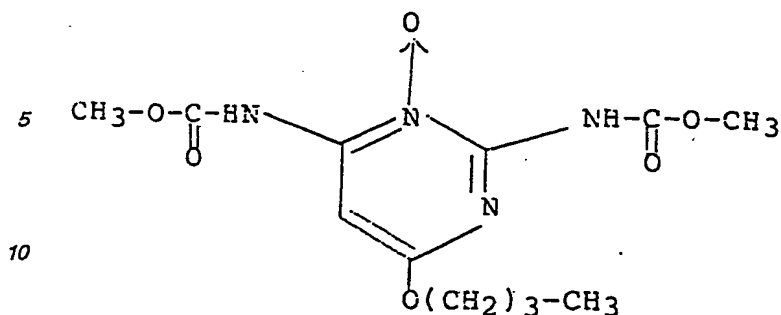
On refroidit à -10°C et on ajoute en 30 minutes 3,2 g de chlorure d'acétyle sans dépasser 0°C .

On rajoute 10 ml de dichlorométhane et on maintient encore 2 heures 30 minutes à cette température. On transvase en ampoule à décanter et on lave la phase organique jusqu'à neutralité. On concentre sous vide puis on ajoute de l'hexane jusqu'à obtention d'un précipité que l'on filtre. Après recristallisation dans un mélange acétone/dichlorométhane, on obtient 1,5 g d'un composé pur fondant à 168°C dont les spectres de masse et ^1H RMN confirment la structure attendue.

Analyse élémentaire : $C_{12}H_{18}N_4O_4$; $M = 282$.

| | C | H | N | O | |
|---------|-------|------|-------|-------|----|
| Calculé | 51,06 | 6,38 | 19,86 | 22,69 | 40 |
| Trouvé | 51,19 | 6,41 | 19,93 | 22,87 | |

EXEMPLE 13Di(méthoxycarbonylamino)-2,4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3



15 Dans un ballon tricol de 100 ml muni d'une agitation, d'un thermomètre et d'une arrivée d'argon, on introduit 3 g de diamino-2,4 n-butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, puis 30 ml de dichlorométhane et 12,8 ml de triéthylamine.

20 On refroidit le mélange hétérogène à 0°C puis coule en 1 heure 15 minutes 8,5 g de chloroformate de méthyle sans dépasser 0°C. On laisse ensuite la température remonter à l'ambiante et on maintient 23 heures encore sous agitation.

On transvase ensuite dans une ampoule à décanter et on lave la phase organique par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10% puis à l'eau jusqu'à neutralité.

On évapore ensuite le solvant organique et on reprend le résidu à l'éther éthylique et on filtre le précipité blanc obtenu. Il est repris dans 10 ml de méthanol porté au reflux.

25 Après refroidissement, on filtre et on recueille, après séchage, 3 g d'un composé blanc fondant à 142°C et dont les spectres de masse et ¹³C RMN confirment la structure attendue.

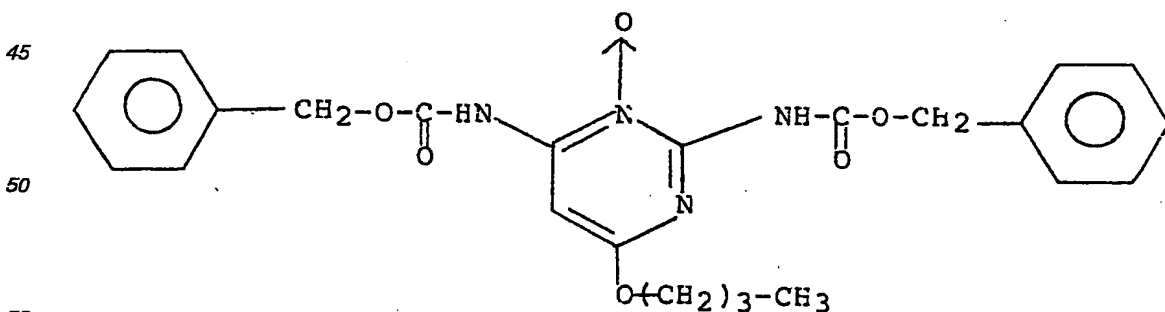
Analyse élémentaire : C₁₂H₁₈N₄O₈; M = 314.

| 30 | C | H | N | O |
|---------|-------|------|-------|-------|
| Calculé | 45,86 | 5,73 | 17,83 | 30,57 |
| Trouvé | 45,72 | 5,77 | 17,62 | 30,86 |

35

EXEMPLE 14

40 Di(benzyloxycarbonylamino)-2,4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3



On procède de la même manière que dans l'exemple 13, mais en introduisant 15,5 g de chloroformate de benzyloxy en 1 heure 30 minutes à 0°C.

60 Après 30 minutes, on transvase en ampoule à décanter et on lave la phase organique avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%, puis avec de l'eau jusqu'à neutralité. Le solvant est ensuite évaporé sous vide, puis le résidu repris à l'hexane jusqu'à obtention d'un précipité blanc que l'on filtre. Après redissolution dans le dichlorométhane et précipitation à l'hexane, on obtient 4,1 g d'un composé blanc contenant encore des traces d'impuretés.

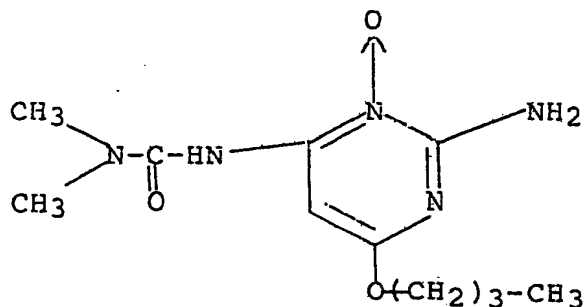
65 Après recristallisation dans un mélange acétone/dichlorométhane, on obtient 3,6 g d'un produit blanc fondant à 146°C dont les spectres de masse et ¹³C RMN confirment la structure.

Analyse élémentaire : $C_{24}H_{26}N_4O_6$; $M = 466$.

| | C | H | N | O | |
|---------|-------|------|-------|-------|---|
| Calculé | 61,80 | 5,58 | 12,02 | 20,60 | 5 |
| Trouvé | 61,78 | 5,56 | 11,88 | 20,73 | |

EXEMPLE 15

N-(amino-2 oxyde-3 butyloxy-6 pyrimidinyl-4),N'-diméthylurée



Dans un ballon tricol de 50 ml muni d'un réfrigérant, d'un thermomètre et d'une arrivée d'argon, on introduit 2 g de diamino-2,4, n-butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, puis 10 ml de diméthylsulfoxyde.

On amène à 50°C sous agitation puis on introduit en 5 minutes 1,19 g de chlorure de N-diméthylcarbamoyl.

On agite encore 2 heures 30 minutes à 50°C, puis on verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau. On extrait ensuite par quatre fois 50 ml de dichlorométhane. Les fractions organiques réunies sont évaporées à sec et le résidu repris à l'éther éthylique.

On élimine un insoluble et les eaux-mères sont passées sur une colonne de silice.

Après élution par un mélange acétate d'éthyle (90)/méthanol (10), on récupère 1 g de composé fondant à 122°C dont les spectres de masse et 1H RMN montrent qu'il répond à la structure attendue.

Analyse élémentaire : $C_{11}H_{19}N_5O_3$; $M = 269$.

| | C | H | N | O | |
|---------|-------|------|-------|-------|----|
| Calculé | 49,07 | 7,06 | 26,02 | 17,84 | 40 |
| Trouvé | 48,69 | 6,80 | 25,75 | 18,56 | |

EXEMPLE DE COMPOSITION 1

On prépare la composition suivante :

- Diamino-2,4
(n-butyloxy)-6
pyrimidine oxyde-3 3,0 g

- 3,0 g

Hydroxypropylcellulose
vendue sous la
dénomination
commerciale "KLUCEL
G" par la Société
HERCULES

- Butyl hydroxy toluène 0,1 g

- Mélange éthanol/eau qsp 100,0 g
(50:50)

EP 0 356 271 A1

Cette composition se présente sous forme d'un gel.

1 à 2 g de cette composition sont appliqués sur les zones alopéciques du cuir chevelu, éventuellement accompagné d'un massage pour favoriser sa pénétration, à raison de une à deux applications par jour, pendant trois mois de traitement.

5

EXEMPLE DE COMPOSITION 2

On prépare la composition suivante :

| | | |
|----|---|-------------|
| 10 | - Diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 | 6,0 g |
| | - Mélange éthanol absolu/propylène glycol (95:5) | qsp 100,0 g |

15

EXEMPLE DE COMPOSITION 3

20 On prépare la composition suivante :

| | | |
|----|--|-------------|
| | - Diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 | 4,0 g |
| | - Propylène glycol | 20,0 g |
| 25 | - Ethanol | 50,0 g |
| | - Eau | qsp 100,0 g |

30

EXEMPLE DE COMPOSITION 4

On prépare la composition suivante :

| | | |
|----|---|-------------|
| 35 | - Diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 | 2,0 g |
| | - Méthyl hydroxy propyl cellulose vendue sous la dénomination commerciale "METHOCEL F" par la Société DOW CHEMICAL | 1,0 g |
| 40 | - Ethanol | 36,0 g |
| | - Eau | qsp 100,0 g |

45

EXEMPLE DE COMPOSITION 5

On prépare la composition suivante :

| | | |
|----|--|-------------|
| 50 | - Diamino-2,4 éthyloxy-6 pyrimidine oxyde-3 | 2,5 g |
| | - Propylène glycol | 20,0 g |
| | - Ethanol | 40,0 g |
| 55 | - Eau | qsp 100,0 g |

Cette composition se présente sous forme de lotion active contre la chute des cheveux.

60

EXEMPLE DE COMPOSITION 6

On prépare un shampoing destiné au traitement de la chute des cheveux, de composition suivante :

65

EP 0 356 271 A1

| | | |
|---|-------------|----|
| - Diamino-2,4 n-butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3 | 2,0 g | |
| - Tensio-actif non-ionique obtenu par condensation de 3,5 moles de glycidol sur un α -diol en C ₁ -C ₁₄ selon le brevet français n° 71-17206 | 13,0 g MA | 5 |
| - Complexant (MASCOLATE de Fe) | 0,2 g | |
| - Conservateurs | 0,5 g | 10 |
| - Eau | qsp 100,0 g | |

EXEMPLE DE COMPOSITION 7

On prépare la composition suivante :

| | | |
|--|-------------|----|
| - Diamino-2,4 n-butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3 | 0,3 g | 20 |
| - Hexadécyléther de diglycérol de formule $C_{16}H_{33}-O(CH_2-CHOHCH_2-O)_2H$ | 3,8 g | |
| - Cholestérol | 3,8 g | 25 |
| - Acylglutamate HS11 vendu par la Société AJINOMOTO | 0,4 g | |
| - Conservateurs | 0,4 g | |
| - Eau | qsp 100,0 g | 30 |

Cette composition se présente sous forme d'émulsion vésiculaire.

EXEMPLE DE COMPOSITION 8

On prépare une lotion de composition suivante :

| | | |
|---|-------------|----|
| - Diamino-2,4(phényl-2 éthyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 | 5,0 g | 40 |
| - Propylèneglycol | 22,8 g | |
| - Ethanol | 55,1 g | |
| - Eau | qsp 100,0 g | 45 |

EXEMPLE DE COMPOSITION 9

On prépare une lotion de composition suivante :

| | | |
|---|-------------|----|
| - Diamino-2,4(phényl-2 éthyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 | 4,0 g | 50 |
| - Propylèneglycol | 6,45 g | |
| - Ethanol absolu | qsp 100,0 g | 55 |

EXEMPLE DE COMPOSITION 10

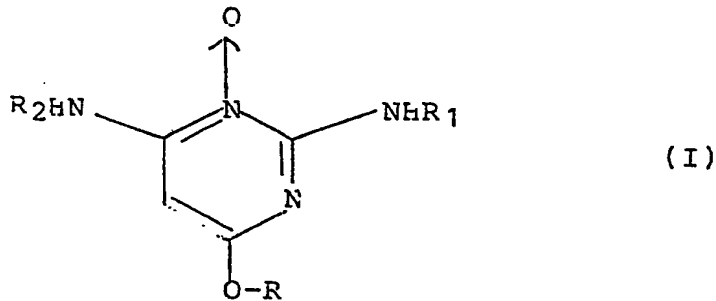
On prépare une lotion de composition suivante :

- Diamino-2,4(phényl-2 éthyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 2,5 g
- Ethanol 50,0 g
- Eau qsp 100,0 g

1 à 2 ml de ces lotions sont appliqués sur les zones alopéciques du cuir chevelu; ces applications, éventuellement accompagnées par un massage pour favoriser la pénétration, étant effectuées une ou deux fois par jour.

Revendications

1. Composé caractérisé par le fait qu'il répond à la formule :

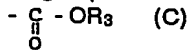


dans laquelle :

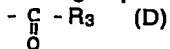
R₁ et R₂ désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou bien un groupement carbamoyle de formule :



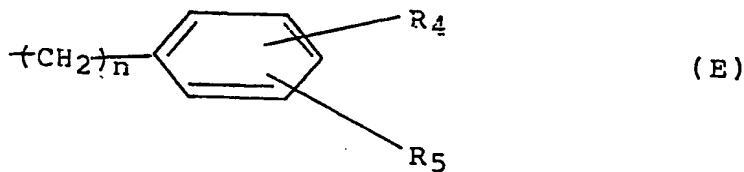
un groupement alcoxycarbonyle de formule :



ou un groupement acyle de formule :



dans laquelle R₃ désigne un radical alkyle linéaire ou ramifié en C₁-C₁₈, un groupement alcényle en C₂-C₁₈, un groupement cycloalkyle en C₆-C₈; R₃ peut également désigner un radical aryle ou aralkyle répondant à la formule :



dans laquelle :

n est compris entre 0 et 4;

R₄ et/ou R₅, indépendamment l'un de l'autre, désignant hydrogène, un groupement alkyle inférieur en C₁-C₆, un groupement hydroxyle, alcoxy ou un atome d'halogène, l'un au moins des radicaux R₁ ou R₂ étant différent d'hydrogène;

R désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié en C₁-C₁₈, alcényle en C₂-C₁₈, un radical cycloalkyle en C₄-C₆ pouvant porter une insaturation ou un radical alkyle en C₁-C₆ portant un noyau aromatique ou hétérocyclique.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le radical R est choisi parmi les groupements méthyle, éthyle, butyle, isobutyle, n-hexyle, n-octyle, n-décyle, lauryle, éthyl-2 hexyle, n-héxényl-5, undécényl-10, cyclohexyle, phénéthyle ou benzyle.

3. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il s'agit du diamino-2,4 (n-butyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 et ses sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.
4. Composé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé par le fait qu'il s'agit du diamino-2,4 éthyloxy-6 pyrimidine oxyde-3 ou ses sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables.
5. Composé de la famille des diamino-2,4 pyrimidine oxyde-3 choisi parmi la diamino-2,4 méthoxy-6 pyrimidine oxyde-3, la diamino-2,4 n-hexyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, la diamino-2,4 n-octyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, la diamino-2,4 n-dodécyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, la diamino-2,4(éthyl-2 hexyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3, la diamino-2,4(n-hexenyl-5 oxy)-6 pyrimidine oxyde-3, la diamino-2,4(undécényl-10 oxy)-6 pyrimidine oxyde-3, la diamino-2,4(phényl-2 éthyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3 ou les sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables. 5
6. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'il est choisi parmi l'amino-2 acétamido-4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le diacétamido-2,4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le di(méthoxycarbonylamino)-2,4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le di(benzyloxycarbonylamino)-2,4 butyloxy-6 pyrimidine oxyde-3, le diamino-2,4 (trifluoro-2 éthyloxy)-6 pyrimidine oxyde-3, la N(amino-2 oxyde-3 butyloxy-6 pyrimidinyl-4)N'-diméthylurée et ses sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptables. 10
7. Composition destinée à être utilisée en application topique, caractérisée par le fait qu'elle contient, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6. 15
8. Composition selon la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme d'onguent, de teinture, de crème, de pommade, de poudre, de timbre, de tampon imbibé, de solution, d'émulsion, d'émulsion vésiculaire, de lotion, de gel, de spray ou de suspension anhydre ou aqueuse, en vue de son application pharmaceutique et qu'elle contient au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6. 20
9. Composition selon la revendication 7 ou 8, caractérisée par le fait que les composés de formule (I) sont présents à des concentrations comprises entre 0,1 et 10% en poids par rapport au poids total de la composition et en particulier entre 0,2 et 5% en poids. 25
10. Composition destinée à être utilisée en cosmétique, telle que définie dans la revendication 7, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de lotion, de gel, de savon, de shampooing, d'aérosol ou de mousse et qu'elle contient, dans un support acceptable sur le plan cosmétique, au moins un composé tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 6, à une concentration comprise entre 0,01 et 7,5% en poids. 30
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisée par le fait qu'elle contient, en plus des agents hydratants, des agents antiseborrhéiques.
12. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents améliorant encore l'activité des composés de formule (I) au niveau de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux. 35
13. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre d'agents améliorant encore l'activité de la repousse et/ou du freinage de la chute des cheveux, des esters d'acide nicotinique, des agents anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens, des rétinoïdes, des agents antibactériens, des agents antagonistes du calcium, des hormones, des agents antiandrogènes, des capteurs de radicaux OH. 40
14. Composition selon la revendication 12, caractérisée par le fait qu'elle contient à titre de composés améliorant encore l'activité sur la repousse et/ou le freinage de la chute des cheveux, des composés choisis parmi le diazoxide, la spiroxazone, des phospholipides, des acides linoléique et linolénique, l'acide salicylique et ses dérivés, des acides hydroxycarboxyliques ou céto-carboxyliques, leurs esters, des lactones et leurs sels correspondants, l'anthraline ou le trihydroxy-1,8,9 anthracène, les caroténoïdes, les acides elcosatétraynoïques-5,8,11,14 elcosatriynoïques-5,8,11, leurs esters et amides. 45
15. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 14, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est constituée par de l'eau, un mélange d'eau et d'un ou plusieurs solvant(s) organique(s) ou par un mélange de solvants organiques, les solvants organiques étant pharmaceutiquement ou cosmétiquement acceptables. 50
16. Composition selon la revendication 15, caractérisée par le fait que les solvants sont choisis parmi les alcools inférieurs en C₁-C₄, les alkylène glycols, les alkyléthers de mono- et de dialkylène glycol.
17. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 16, caractérisée par le fait que le milieu physiologiquement acceptable est épaissi au moyen d'agents épaississants et/ou gélifiants et contient des agents conservateurs, des agents stabilisants, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsifiants, des filtres UVA et UVB, des agents anti-oxydants. 55
18. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 17, caractérisée par le fait qu'elle contient également des agents tensio-actifs choisis parmi les agents tensio-actifs non ioniques et amphotères. 60
19. Composition selon l'une quelconque des revendications 7 à 18, pour son application comme médicament destiné à être utilisé dans le traitement thérapeutique de la chute des cheveux.
20. Procédé de traitement cosmétique des cheveux ou du cuir chevelu, caractérisé par le fait que l'on applique la composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 7 à 18. 65

EP 0 356 271 A1

21. Utilisation de la composition telle que définie dans l'une quelconque des revendications 7 à 18, pour la préparation d'un médicament destiné à être utilisé dans le traitement thérapeutique de la chute des cheveux.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 89 40 2002

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | | |
|---|---|---|--|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | Revendication concernée | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5) |
| A | WO-A-8 600 616 (BAZZANO) * Page 1; page 19, scheme V; revendications * ----- | 1,5,7- 21 | C 07 D 239/48 A 61 K 7/06 |
| | | | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) |
| | | | C 07 D 239/00 |
| Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications | | | |
| Lien de la recherche LA HAYE | | Date d'achèvement de la recherche 06-11-1989 | Examineur FRANCOIS J.C.L. |
| CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant | | | |